

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Akistan 50 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 50 mikrogramov latanoprost (kar ustreza 0,005 % m/V).  
Ena kapljica vsebuje približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 1 ml vsebuje 0,2 mg benzalkonijevega klorida (kar ustreza 0,02 % m/V).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina  
Bistra, brezbarvna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo.

Znižanje povišanega očesnega tlaka pri pediatričnih bolnikih s povišanim očesnim tlakom in otroškim glavkomom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek za *odrasle (vključno s starejšimi)*:

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan. Optimalni učinek dosežemo, če zdravilo Akistan uporabimo zvečer.

Zdravila Akistan ne smemo uporabiti več kot enkrat na dan, ker pogostejše dajanje dokazano zmanjša njegovo učinkovitost na zniževanje očesnega tlaka.

V primeru enega izpuščenega odmerka je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom kot običajno.

Kot pri vseh kapljicah za oko je priporočljivo, da za zmanjšanje možnosti sistemske absorpcije za minuto pritisnemo solzni mešiček ob notranji očesni kotichek (okluzija izvodila solznega kanala). To je treba narediti takoj po vkapanju vsake kapljice.

Kontaktne leče je treba pred uporabo kapljic za oko odstraniti, po 15 minutah pa se jih lahko ponovno vstavi.

Če bolnik uporablja več kot eno lokalno zdravilo za oči, mora med uporabo posameznih zdravil miniti vsaj 5 minut.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Akistan se pri pediatričnih bolnikih lahko uporablja v enakih odmerkih kot pri odraslih. Podatki za nedonošenčke (rojene pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo. Podatkov za starostno skupino pod 1 letom (4 bolniki) je zelo malo (glejte poglavje 5.1).

### Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za okularno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Latanoprost lahko postopoma spremeni barvo oči, ker poveča količino rjavega pigmenta v šarenici. Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike seznaniti z možnostjo, da se bo barva njihovih oči trajno spremenila. Zdravljenje samo enega očesa lahko povzroči trajno heterokromijo.

Spremembo barve oči so opazili predvsem pri bolnikih z mešano barvo šarenice, t.j. modro-rjavo, sivo-rjavo, rumeno-rjavo in zeleno-rjavo. V študijah z latanoprostom se je ta sprememba po navadi pojavila v prvih 8 mesecih zdravljenja, redko v drugem ali tretjem letu, po štirih letih zdravljenja pa je niso več opazili. Hitrost napredovanja pigmentacije šarenice se sčasoma zmanjšuje in je stabilna pet let. Učinka povečane pigmentacije po več kot petih letih zdravljenja niso ugotavljali. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprost se je pigmentacija šarenice pojavila pri 33 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Sprememba barve šarenice je v večini primerov rahla in pogosto klinično ni opazna. Incidenca pri bolnikih z mešano barvo šarenice je segala od 7 do 85 % in je bila največja pri tistih z rumeno-rjavo šarenico.

Pri bolnikih s homogeno modrimi očmi spremembe niso opazili, pri bolnikih s homogeno sivimi, zelenimi ali rjavimi očmi pa so spremembo opazili le redko.

Sprememba barve je posledica povečane vsebnosti melanina v melanocitih strome šarenice, ne pa povečanja števila melanocitov. Značilno je, da se rjava pigmentacija okoli zenice koncentrično širi proti periferiji obolelega očesa, vendar lahko postanejo bolj rjavkasti celotna šarenica ali njeni deli. Po prenehanju zdravljenja niso opazili nadaljnega povečanja količine rjavega pigmenta v šarenici. V dosedanjih kliničnih preskušanjih to ni bilo povezano s kakršnimikoli simptomi ali patološkimi spremembami.

Zdravljenje ni vplivalo na nevuse ali pege na šarenici. V kliničnih preskušanjih niso opazili kopičenja pigmenta v trabekularnem mrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu. Petletne klinične izkušnje kažejo, da povečana pigmentacija šarenice nima negativnih kliničnih posledic in da je zdravljenje s kapljicami za oko, ki vsebujejo latanoprost, možno nadaljevati tudi, če se pojavi pigmentacija šarenice. Vendar pa je bolnike treba redno spremljati in zdravljenje z zdravilom Akistan prekiniti, če to zahteva klinično stanje.

Izkušenj s kapljicami za oko, ki vsebujejo latanoprost, je pri kroničnem glavkomu z zaprtim zakotjem, glavkomu z odprtim zakotjem pri psevdofakičnih bolnikih in pri pigmentnem glavkomu malo. Izkušenj s kapljicami za oko, ki vsebujejo latanoprost, ni pri vnetnem in neovaskularnem glavkomu, očesnih vnetjih in kongenitalnem glavkomu.

Kapljice za oko, ki vsebujejo latanoprost, le malo ali sploh ne učinkujejo na zenico, toda izkušenj pri akutnih napadih glavkoma z zaprtim zakotjem ni. Dokler ne bo na voljo več izkušenj, je zato treba zdravilo Akistan pri teh boleznih uporabljati previdno.

Na voljo je le malo raziskovalnih podatkov o uporabi kapljic, ki vsebujejo latanoprost, med perioperativnim obdobjem operacije katarakte. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Akistan uporabljati previdno.

Latanoprost se mora uporabljati previdno pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli herpetični keratitis, treba pa se mu je izogibati v primerih aktivnega keratitisa zaradi herpesa simplex in pri bolnikih z anamnezo ponavljajočega se herpetičnega keratitisa, specifično povezanega z uporabo analogov prostaglandina.

Poročali so o makularnem edemu (glejte poglavje 4.8), predvsem pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali lečami v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (npr. z diabetično retinopatijo ali zaporo mrežnične vene). Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Akistan pri afakičnih bolnikih, pri psevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadnjo lečno ovojnico ali lečami v sprednjem prekatu ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Pri bolnikih z znanimi predispozicijskimi dejavniki tveganja za iritis/uveitis se zdravilo Akistan lahko uporablja, vendar s previdnostjo.

Pri bolnikih z astmo je izkušenj malo, vendar so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o nekaj primerih poslabšanja astme ali dispneje ali obeh. Bolnike z astmo je treba zato zdraviti previdno, dokler ne bo dovolj izkušenj, glejte tudi poglavje 4.8.

Opazili so periorbitalno spremembo obarvanja kože; večino primerov so opazili pri japonskih bolnikih. Dosedanje izkušnje kažejo, da periorbitalna sprememba obarvanja kože ni trajna in je v nekaterih primerih izginila med nadaljevanjem zdravljenja s kapljicami za oko, ki vsebujejo latanoprost.

Latanoprost lahko postopoma spremeni trepalnice in dlačice na zdravljenem očesu in v njegovi okolici. Te spremembe zajemajo podaljšanje, zadebelitev, potemnitev ali zvečano število trepalnic ali dlačic ter napačno smer rasti trepalnic. Spremembe trepalnic so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Zdravilo Akistan vsebuje benzalkonijev klorid, ki se v oftalmičnih izdelkih pogosto uporablja kot konzervans. Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča pikčasto keratopatijo ali toksično ulcerozno keratopatijo, da lahko povzroči draženje oči in spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Med pogosto ali dolgotrajno uporabo zdravila Akistan se mora pozorno spremljati bolnike, ki imajo suhe oči ali bolezni, ki prizadenejo roženico. Kontaktna leča lahko absorbirajo benzalkonijev klorid, zato jih je treba, pred vkapanjem zdravila Akistan v oko, odstraniti, po 15 minutah pa jih lahko ponovno vstavimo (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

#### Pediatrična populacija

Podatkov o učinkovitosti in varnosti v starostni skupini pod 1 letom (4 bolniki) je zelo malo (glejte poglavje 5.1). Podatki o nedonošenčkih (rojenih pred 36. tednom nosečnosti) niso na voljo.

Pri otrocih, starih od 0 do manj kot 3 leta, ki imajo večinoma težave zaradi primarnega kongenitalnega glavkoma (PCG - *Primary Congenital Glaucoma*), ostaja kirurški poseg (npr. trabekulotomija/goniotomija) zdravljenje prvega izbora.

Dolgotrajna varnost pri otrocih še ni bila dokazana.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Dokončnih podatkov o medsebojnem delovanju ni.

Poročali so primerih paradoksnega zvišanja očesnega tlaka po sočasni okularni uporabi dveh analogov prostaglandina. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, analogov prostaglandina ali prostaglandinskih derivatov ni priporočljiva.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### 4.6 Nosečnost in dojenje

#### Nosečnost

Varnost tega zdravila za uporabo med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena. Ima potencialne nevarne farmakološke učinke, kar zadeva potek nosečnosti, nerojenega otroka ali novorojenčka. Zdravila Akistan se zato med nosečnostjo ne sme uporabljati.

#### Dojenje

Latanoprost in njegovi presnovki lahko prehajajo v materino mleko. Doječe matere zato zdravila Akistan ne smejo uporabljati ali pa morajo prenehati z dojenjem.

#### Plodnost

Pri študijah na živalih niso zaznali nobenega vpliva latanoprostna na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tako kot velja za druge izdelke za oko, lahko vkapanje kapljic za oko povzroči prehodno zamegljenost vida. Dokler ta ne izgine, bolniki ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov je povezana z očmi. V odprti 5-letni študiji varnosti latanoprostna se je pri 33 % bolnikov pojavila pigmentacija šarenice (glejte poglavje 4.4). Drugi neželeni učinki na očeh so praviloma prehodni in se pojavijo neposredno po uporabi kapljic za oko.

Neželeni učinki latanoprostna, ki so jih pridobili iz kliničnih študij in iz obdobja po prihodu zdravila na trg so razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.0000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$ )	Zelo redki ( $< 1/10.000$ )	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>						herpetični keratitis
<b>Bolezni živčevja</b>						glavobol; omotica
<b>Očesne bolezni</b>	povečana pigmentacija šarenice, blaga do zmerna hiperemija veznice,	prehodne pikčaste erozije na epiteliju, večinoma brez simptomov,	edem veke, suho oko, keratitis, zamegljen vid, konjuktivitis	iritis/uveitis (večina opisanih primerov je pri bolnikih s sočasnimi predispozicijskimi dejavniki),		cista šarenice, periorbitalne spremembe in spremembe veke, ki se kažejo kot poglobitev

	draženje očesa (pekoč praskajoč občutek, srbenje, zbadanje in občutek tujka), sprememba trepalnic in dlačic (podaljšanje, zadebelitev, potemnitev in povečanje števila) (velika večina poročil je iz japonske populacije)	blefaritis, bolečina v očesu		makularni edem, simptomatski edem in erozije roženice, periorbitalni edem, napačno usmerjene trepalnice, ki lahko povzročijo draženje očesa, pojav dodatne vrste trepalnic ob odprtini Meibomovih žlez (distihiaza)		izvodila očesne veke, psevdopemfigoid očesne veznice+, fotofobija
<b>Srčne bolezni</b>			angina pectoris		nestabilna angina pectoris	palpitacije
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				astma, poslabšanje astme in dispneja		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			izpuščaj na koži	lokalizirana kožna reakcija na vekah, potemnitev palpebralne kože na vekah, srbenje		
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>						mialgija, artralgija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					bolečine v prsnem košu	
<b>Bolezni prebavil</b>			slabost, bruhanje			

+ Slučajna poročila, možno da zaradi konzervansa

### Pediatrična populacija

V dveh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih ( $\leq 12$  tednov), ki sta vključevali 93 (25 in 68) pediatričnih bolnikov, je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih, pri tem pa niso ugotovili nobenih novih neželenih učinkov. Kratkotrajni varnostni profili v različnih pediatričnih podskupinah so si bili prav tako podobni (glejte poglavje 5.1). Neželena učinka, ki sta se pri pediatrični populaciji pojavila pogosteje kot pri odraslih, sta: nazofaringitis in pireksija.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Razen draženja očesa in hiperemije veznice pri prevelikem odmerjanju zdravila Akistan ni drugih znanih očesnih neželenih učinkov.

Če bolnik pomotoma zaužije zdravilo Akistan, so lahko koristni naslednji podatki: ena platenka vsebuje 125 mikrogramov latanoprost. Več kot 90 % se ga presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. Intravenska infuzija 3 mikrogramov/kg pri zdravih prostovoljcih ni povzročila simptomov, odmerki 5,5 do 10 mikrogramov/kg pa so povzročili navzejo, bolečino v trebuhu, omotico, utrujenost, navale vročine in znojenje. Opicam so latanoprost infundirali intravensko v odmerkih do 500 mikrogramov/kg, pri čemer ni bilo večjih učinkov na kardiovaskularni sistem.

Intravenska uporaba latanoprost pri opicah je bila povezana s prehodno bronhokonstrikcijo. Vendar latanoprost, dan lokalno v oko v sedemkratnem kliničnem odmerku zdravila Akistan, pri bolnikih z zmerno bronhialno astmo ni povzročil bronhokonstrikcije.

Če pride do prevelikega odmerjanja zdravila Akistan, mora biti zdravljenje simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, analogi prostaglandina

Oznaka ATC: S01EE01

Zdravilna učinkovina latanoprost, analog prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , je selektivni agonist prostanoidnega receptorja FP, ki znižuje očesni tlak tako, da povečuje odtekanje prekatne vodice. Pri človeku se začne očesni tlak nižati približno tri do štiri ure po uporabi, največji učinek pa doseže po 8 do 12 urah. Znižanje tlaka se ohrani vsaj 24 ur.

Študije pri živalih in ljudeh kažejo, da je glavni mehanizem delovanja povečan uveoskleralni odtok, čeprav so pri človeku poročali tudi o povečani odtočni zmoglosti (zmanjšanju upora proti odtekanju).

Ključne študije so pokazale, da so kapljice, ki vsebujejo latanoprost, učinkovite, če se jih uporablja kot samostojno zdravljenje. Poleg tega so opravili klinična preskušanja, v katerih so raziskovali zdravljenje s kombinacijami. Med njimi so študije, ki kažejo, da latanoprost učinkovito deluje v kombinaciji z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta (timolol). Kratkoročne (1- ali 2-tedenske) študije so izkazale aditivni učinek latanoprosta v kombinaciji z adrenergičnimi agonisti (dipivefrin), peroralnimi zaviralci karboanhidraze (acetazolamid) in vsaj delno aditiven učinek s holinergičnimi agonisti (pilocarbin).

Klinična preskušanja so pokazala, da latanoprost ne vpliva pomembno na nastanek prekatne vodice. Niso ugotovili, da bi latanoprost kakorkoli vplival na hemato-okularno bariero.

V kliničnem odmerku uporabljen latanoprost v študijah pri opicah ni vplival na intraokularni pretok krvi oziroma je bil ta vpliv zanemarljiv. Kljub temu pa se lahko med lokalnim zdravljenjem pojavi blaga do zmerna hiperemija veznice ali episklere. S fluoresceinsko angiografijo so dokazali, da kronično zdravljenje z latanoprostom pri opicah, pri katerih so opravili ekstrakapsularno ekstrakcijo leče, ne vpliva na mrežnične krvne žile.

Latanoprost med kratkoročnim zdravljenjem pri človeku ni povzročil pronicanja fluoresceina v zadnji prekat psevdofakičnih oči.

Ugotovljeno je, da latanoprost v kliničnih odmerkih nima pomembnih farmakoloških učinkov na kardiovaskularni sistem in dihala.

#### Pediatrična populacija

Učinkovitost latanoprosta pri pediatričnih bolnikih, starih  $\leq 18$  let, se je pokazala v 12-tedenski dvojni slepi klinični študiji latanoprosta v primerjavi s timololom pri 107 bolnikih z diagnozo očesne hipertenzije in otroškega glavkoma. Novorojenčki so morali biti rojeni vsaj po 36. tednih nosečnosti. Bolniki so prejeli 0,005 % latanoprosta enkrat na dan ali 0,5 % timolola (ali po izbiri 0,25 % za osebe, mlajše od 3 let) dvakrat na dan. Primarni končni cilj je bil povprečno znižanje očesnega tlaka (IOP - *intraocular pressure*) v 12. tednu študije glede na izhodišče. Povprečno znižanje očesnega tlaka je bilo v skupinah z latanoprostom in timololom podobno. V vseh preučevanih starostnih skupinah (0 do < 3 let, 3 do < 12 let in 12 do 18 let starosti) je bilo povprečno znižanje očesnega tlaka v 12. tednu v skupini z latanoprostom podobno, kot v skupini s timololom. Vendar temeljijo podatki o učinkovitosti v starostni skupini 0 do < 3 let starosti na samo 13 bolnikih za latanoprost. Pri 4 bolnikih, ki so predstavljali starostno skupino 0 do < 1 leta starosti pa klinična pediatrična študija ni pokazala pomembne učinkovitosti. Podatkov pri nedonošenčkih (rojenih pred 36. tednom nosečnosti) ni na voljo.

Znižanje očesnega tlaka med osebami v podskupini s primarnim kongenitalnim/otroškim glavkomom (PCG) je bilo podobno med skupinama z latanoprostom in timololom. V ne-PCG podskupini (npr. juvenilni glavkom z odprtim zakotjem, afakični glavkom) so bili rezultati podobni kot v PCG-podskupini.

<b>Preglednica: znižanje očesnega tlaka (mmHg) v 12. tednu v skupini z aktivnim zdravljenjem in diagnozo v izhodišču</b>				
	<b>latanoprost N=53</b>		<b>timolol N=54</b>	
Povprečje v izhodišču (SN)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Sprememba v 12. tednu od povprečja v izhodišču † (SN)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -vrednost v primerjavi s timololom	0,2056			
	<b>PCG N=28</b>	<b>Ne-PCG N=25</b>	<b>PCG N=26</b>	<b>Ne-PCG N=28</b>
Povprečje v izhodišču (SN)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)

Sprememba v 12. tednu od povprečja v izhodišču † (SN)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-vrednost v primerjavi s timololom	0,6957	0,1317		

SN: standardna napaka

† Prilagojena ocena na osnovi modela analize kovariance (ANCOVA).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Latanoprost (molekulska masa 432,58) je izopropilni ester in predzdravilo, t.j. neaktivna oblika zdravila, ki postane biološko aktivna po hidrolizi v kislino latanoprost.

Predzdravilo se dobro absorbira skozi roženico, vso zdravilo, ki vstopi v prekatno vodico, pa se hidrolizira med prehodom skozi roženico.

Študije pri človeku kažejo, da je največja koncentracija v prekatni vodici dosežena približno dve uri po lokalni uporabi. Pri opicah se latanoprost po lokalni uporabi razporedi predvsem v sprednjem očesnem segmentu, veznicah in vekah. Le majhne količine zdravila dosežejo zadnji očesni segment.

Presnove kisline latanoprost v očeh skoraj ni. Glavnina presnove poteka v jetrih. Pri človeku je razpolovni čas v plazmi 17 minut. Glavna presnovka, 1,2-dinor- in 1,2,3,4-tetranor-presnovek, sta v študijah na živalih izkazala le šibko biološko delovanje ali pa sploh ne; izločata se predvsem v seč.

### Pediatrična populacija

Odrpno farmakokinetično študijo koncentracije kisline latanoprost v plazmi so izvedli pri 22 odraslih in 25 pediatričnih bolnikih (od rojstva do < 18 let starosti) z očesno hipertenzijo in glavkomom. Vse starostne skupine so zdravili z eno kapljico 0,005 % latanoprost na dan v vsako oko, najmanj 2 tedna. Sistemska izpostavljenost kislini latanoprost je bila približno 2-krat večja pri 3 do < 12 let starih otrocih in 6-krat večja pri otrocih, starih < 3 leta v primerjavi z odraslimi, toda široka meja varnosti za sistemske neželene učinke je bila ohranjena (glejte poglavje 4.9). Mediani čas za dosego največje koncentracije v plazmi je bil 5 minut po odmerku za vse starostne skupine. Mediani razpolovni čas izločanja iz plazme je bil kratek (< 20 minut) in podoben pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Do akumulacije kisline latanoprost v sistemskega obtoku v stanju dinamičnega ravnovesja pa ni prišlo.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tako očesno kot sistemsko toksičnost latanoprost so raziskovali pri več živalskih vrstah. Živali latanoprost na splošno dobro prenašajo in varnostna meja med kliničnim očesnim odmerkom in sistemsko toksičnostjo je vsaj 1000. Veliki odmerki latanoprost, približno 100-kratniki kliničnega odmerka na kg telesne teže, dani intravensko neanesteziranim opicam, povečajo frekvenco dihanja, kar je verjetno posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. Študije na živalih niso pokazale, da bi latanoprost deloval senzibilizacijsko.

Pri kuncih in opicah niso opazili toksičnih učinkov v očeh pri odmerkih do 100 mikrogramov/oko/dan (klinični odmerek je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Ugotovili pa so, da latanoprost pri opicah povečuje pigmentacijo šarenice. Kaže, da se pigmentacija povečuje zaradi stimulacije nastanka melanina v melanocitih šarenice, pri čemer niso opazili proliferativnih sprememb. Sprememba barve šarenice je lahko trajna. V študijah kronične očesne toksičnosti z uporabo 6 mikrogramov/oko/dan so ugotovili tudi, da latanoprost izzove povečanje palpebralne fisure. Učinek je reverzibilen in se pojavi pri odmerkih, večjih od klinično uporabljenih. Pri človeku tega učinka niso opazili.

Latanoprost ni povzročil sprememb v reverznih mutacijskih poskusih pri bakterijah, poskusu genske mutacije pri mišjem limfomu in mikronukleusnem testu pri miših. *In vitro* so opazili kromosomske aberacije v človeških limfocitih. Podobne učinke so opazili pri naravnem prostaglandinu F<sub>2α</sub>, kar kaže, da je ta učinek značilen za to skupino zdravil. Dodatne študije mutagenosti na nepredvideno sintezo



DNK *in vitro* in *in vivo* pri podganah so bile negativne in kažejo, da latanoprost nima mutagenega potenciala. Študije kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V študijah na živalih niso ugotovili, da bi latanoprost vplival na plodnost samcev ali samic. V študijah embriotoksičnosti pri podganah pri intravenskih odmerkih latanoprosta (5 mikrogramov/kg/dan, 50 mikrogramov/kg/dan in 250 mikrogramov/kg/dan) niso ugotovili embriotoksičnih učinkov. Je pa latanoprost v odmerkih 5 mikrogramov/kg/dan in več izzval embrioletalne učinke pri kuncih. Odmerek 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-kraten klinični odmerek) je povzročil pomembno embriofetalno toksičnost, za katero so bili značilni pogostejša pozna resorpcija in abortusi ter zmanjšana teža ploda.

Teratogenega potenciala niso ugotovili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzalkonijev klorid  
natrijev klorid  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (E339)  
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat  
natrijev hidroksid in/ali fosforjeva (V) kislina (za uravnavanje pH)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Študije *in vitro* so pokazale, da pride pri mešanju kapljic za oko, ki vsebujejo tiomersal, in zdravila Akistan kapljice za oko do precipitacije. Če bolnik uporablja takšna zdravila, mora med uporabo kapljic za oko miniti vsaj pet minut.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti: 3 leta  
Rok uporabnosti po odprtju vsebnika: 28 dni

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 do 8 °C).  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Po prvem odprtju plastenke shranjujte zdravilo pri temperaturi do 25 °C in ga porabite v štirih tednih.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Škatla vsebuje 1 kapalni vsebnik (5 ml) iz polietilena z navojno zaporko, pokrito z zaščitno zaporko iz polipropilena. Vsaka plastenka vsebuje 2,5 ml kapljic za oko, kar ustreza približno 80 kapljicam raztopine.

Velikost pakiranja: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
Ernst-Melchior-Gasse 20  
1020 Dunaj  
Avstrija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/12/00131/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21.11.2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 04.04.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 3. 2022